

Title	Two species of human Fc ϵ receptor II (Fc ϵ R II/CD23) : Tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene experssion
Author(s)	横田, 章
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37112
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名・(本籍)	よこ 横	た 田	あきら 章
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	第	9 0 9 5	号
学位授与の日付	平 成	2 年	3 月 24 日
学位授与の要件	医学研究科病理系専攻 学位規則第5条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	Two species of human Fcε receptor II (FcεRII/CD23) : Tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene expression (2種の異なるFcεのセプターII (FcεRII/CD23) :組織特異的 発現制御 (FcεRIIa) とIL-4特異的発現制御 (FcεRIIb))		
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授	中田 篤男	(副査) 教 授
	(副査) 教 授	岸本 忠三	谷口 維紹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

IgEのFc部分と結合する低親和性Fcεリセプター (FcεRII, CD23) は、B細胞上では、ある特定の分化段階でのみ発現するB細胞分化抗原として、B細胞における何らかの機能を担うと考えられている。

一方、好酸球、マクロファージ上では、アレルギー反応、寄生虫感染症といったIgE依存性免疫反応のエフェクター分子として機能すると考えられている。本論文では、これら2種の機能が単一のFcεRII分子により担われるのか、あるいは2種の異なったFcεRII分子により担われるのかを解明することを目的として、B細胞、T細胞、マクロファージ、好酸球におけるFcεRII mRNAの構造解析および発現調節解析を行った。

〔方法ならびに成績〕

1) S1マッピング解析: FcεRII陽性細胞株、#すなわちEBウイルス形質転換B細胞株RPMI 8866, SKW6-CL4, HTLV-I形質転換T細胞株TCL-Fuj2, マクロファージ株U 937, 好酸球株EoL-3上のFcεRIIがすべて同一の遺伝子産物であるのか否かを確かめる目的で、B細胞株よりすでにクローニングされているFcεRII cDNAをプローブとして、上記各細胞株より抽出したRNAをS1マッピング法にて解析した。3'側細胞外領域断片をプローブとして用いると、いずれのFcεRII陽性細胞においても共通の単一バンドが認められ、この領域においては共通の構造を有することが確認された。

5' 側細胞内領域断片をプローブとして用いると、B細胞株では、従来より cDNA がクローニングされ構造が決定されているリセプターをコードする mRNA を示すバンドに加え、それとは細胞内部分でのみ構造の異なるリセプターをコードすると考えられる mRNA の存在を示すより短いバンドを認めた。一方 T 細胞株、マクロファージ株、好酸球株では後者のバンドのみを認めた。以上の結果は、細胞質内部分でのみ構造の異なる 2 種の FcεRII が存在することを示しており、この時点で、従来より構造が決定されている B 細胞特異的に発現するリセプターを FcεRIIa、それとは細胞質内のみで構造の異なる、今回新たに存在が確認されたリセプターを FcεRIIb とした。

2) FcεRIIb cDNA クローニング：第 2 の FcεRII、すなわち FcεRIIb の存在が S1 マッピング解析で示された。そこで FcεRIIb のみを発現するマクロファージ株 U 937 より作製した cDNA ライブラリーを FcεRIIa cDNA プローブでスクリーニングし FcεRIIb cDNA クローンを得た。その塩基配列は S1 マッピング解析より予想されたごとく FcεRIIa のそれとは 5' 末端でのみ異なり FcεRIIb 特異的エクソンの存在を認めた。その結果 FcεRIIa の N 端 7 個のアミノ酸は FcεRIIb では新たな 6 個のアミノ酸に置換され、これら 2 種の FcεRII は細胞質内領域のみが異なるタンパクであることを確認した。

3) FcεRII 染色体遺伝子解析：5' 側細胞内領域をコードする部分のみが異なる 2 種の FcεRII mRNA がいかなるメカニズムで染色体遺伝子より転写、処理されるのかを解明する目的で、ヒト染色体遺伝子ライブラリーを cDNA プローブでスクリーニングし、FcεRII 染色体遺伝子クローンを得た。その解析から、2 種の FcεRII mRNA は単一の染色体遺伝子由来であること、FcεRIIb 特異的エクソンは FcεRIIa におけるイントロン 2 内に存在し、さらに FcεRIIb mRNA はこのエクソンから転写開始のおこることが明らかとなった。

4) FcεRIIa および FcεRIIb の発現調節解析：正常 B 細胞、単球上では IL4 刺激により FcεRII の発現が誘導されることが知られている。いずれの FcεRII mRNA が IL4 により誘導されるかを S1 マッピング解析にて検討した。正常 B 細胞は FcεRIIa mRNA のみを恒常的に発現しており、正常単球ではいずれの mRNA も認められなかった。IL4 刺激は B 細胞、単球に FcεRIIb mRNA のみを新たに誘導した。また興味あることに、アトピー患者 B 細胞では IL4 刺激なしですでに FcεRIIb mRNA の発現が認められた。

[総括]

1) 細胞質内部分のみが異なる 2 種の FcεRII (FcεRIIa および FcεRIIb) が cDNA クローニングにより同定でき、これら 2 種の FcεRII mRNA は単一の遺伝子より “differential transcription” および “alternative splicing” により発現することが明らかとなった。

2) FcεRIIa は B 細胞特異的に恒常的に発現していることにより、B 細胞における機能に関与していると考えられる。一方好酸球や単球は FcεRIIb のみを発現すること、FcεRIIb は正常 B 細胞および単球で、IgE 抗体産生を誘導することで知られる IL4 により特異的に誘導されること、さらにアトピー患者 B 細胞では正常人 B 細胞とは異なり IL4 刺激なしでも FcεRIIb の誘導が見られること

より、FcεRIIb はアレルギー疾患および寄生虫感染症におけるIgE 依存性免疫反応でのエフェクター細胞上で重要な機能を担っていると考えられる。

論文の審査結果の要旨

FcεRII はB細胞のある分化段階でのみ発現する既知のB細胞抗原CD23 と同一分子であり、B細胞における何らかの機能を担うと考えられている。一方B細胞上のみならず一部の活性化された好酸球やマクロファージ上にも FcεRII は発現し、アレルギー性疾患等の病態とのかかわりが想定されている。

これら2種の機能が単一のリセプター分子により担われるのか否かを知る為に、各種の FcεRII 陽性細胞における FcεRII の異同を検討したところ、共通の細胞質外構造を有するが、細胞質内数個のアミノ酸配列のみが異なる2種の FcεRII (FcεRIIa と FcεRIIb) の存在を明らかにした。

これら2種の FcεRII mRNA は単一遺伝子上の異なった転写開始点より転写され、異なった5'側エクソンを用いてスプライスされる。発現調節解析より、FcεRIIa はB細胞上で機能し、FcεRIIb はアレルギーや寄生虫感染症等のIgE 依存性免疫反応のエフェクター細胞上で機能すると考えられる。

この論文は、細胞外部分で共通の抗原性を有するリセプターが、なぜB細胞とIgE依存性免疫反応エフェクター細胞で異なった機能を発揮しうるのかという疑問に解決を与えたものであり、博士論文に値する。